

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)特許公報 (B2)

(11)特許番号

第2783655号

(45)発行日 平成10年(1998)8月6日

(24)登録日 平成10年(1998)5月22日

(51)Int.Cl.[®]

識別記号

F 1

C 07 C 259/10

C 07 C 259/10

A 61 K 31/165

ADN

A 61 K 31/165

AED

ADN

AED

請求項の数 3 (全: :)

(21)出願番号 特願平2-172752

(73)特許権者 999999999

(22)出願日 平成2年(1990)7月2日

帝人株式会社

(65)公開番号 特開平4-66562

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(43)公開日 平成4年(1992)3月2日

(72)発明者 羽里 勝夫

審査請求日 平成8年(1996)7月30日

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72)発明者 真鍋 健次

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72)発明者 加藤 喜規

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

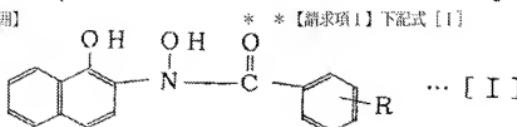
(74)代理人 弁理士 前田 純博

審査官 坂崎 恵美子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヒドロキサム酸誘導体

(57)【特許請求の範囲】



式中、Rは水素原子、1～3個のC₁～C₃のアルキルオキシ基、フェニル基、トリハロメチル基、またはハロゲン原子を表わす。

で表わされるヒドロキサム酸誘導体。

リフルオロメチル基あるいはフッ素基である請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体。

【請求項3】Rが水素原子、a-トリフルオロメチル基である請求項1記載のヒドロキサム酸誘導体。

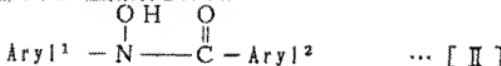
【発明の詳細な説明】

＜産業上の利用分野＞

本発明はアラキドン酸カスケード代謝産物に起因する疾患を治療するための作用を有するヒドロキサム酸誘導体に関する。さらに詳しくは、5-リボキシゲナーゼまたは5-リボキシゲナーゼならびに12-リボキシゲナーゼを伴に阻害するヒドロキサム酸誘導体に関する。

＜従来の技術＞

アラキドン酸は生体内においてリボキシゲナーゼの作用により、種々のロイコトリエン(LT)類に変換される。これらのロイコトリエン類は種々の生理活性を有し、例えば5-リボキシゲナーゼの産物であるLTB₄は白血球の化学走性活性、浸潤、凝集、胞顆粒、スーパー・オキシドアニオン産生、血管内皮への粘着亢進等に関与し、LTC₄やLTD₄は回腸、呼吸器系の平滑筋収縮、皮膚血管収縮、血管透過性亢進、障害などの生理活性を示す(The Leukotrienes, A Biological Council Symposium, P.J. Piper, Raven Press (New York))。現在、これらの種々の生理活性を示すロイコトリエン類は気管支喘息、鼻アレルギー、眼炎、アトピー性皮膚炎などのアレル*



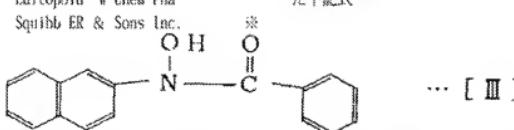
で表わされるヒドロキサム酸誘導体はいくつかの特許で知られており、以下に例挙した特許の一部に包括される化合物である。

特許番号	出願人
1) US 3821351	Kerr-McGee Corp.
2) DE 140836	Strumpf T
3) DE 3326233	Luitpold-W Chem Pha
4) US 4604407	Squibb ER & Sons Inc.

* 5) EP 196184 Wellcome Found. Ltd.

即ち、1)は金属のキレーター、2)は農薬、3)は抗アレルギー剤、4), 5)は5-リボキシゲナーゼの阻害剤の30特許である。

本発明の上記式【I】で表わされる化合物はこれらの特許に記載されておらず、また本発明者らが別途詳しく述べた下記式



で表わされる化合物は全くリボキシゲナーゼ阻害活性を示していなかった。

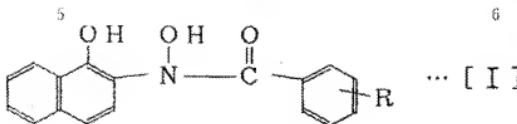
＜発明の目的＞

本発明者らは、リボキシゲナーゼにより產生されるケミカルメディエーターの生合成を阻害する物質を提供することを目的として観察研究した結果、本発明における1-ヒドロキシ-2-ナフチル基を母核として導入した

ヒドロキサム酸誘導体がかかる目的を達成できること、即ち5-リボキシゲナーゼ、あるいは5-リボキシゲナーゼと12-リボキシゲナーゼを伴に阻害することを見出し、本発明に到達したものである。

＜発明の構成及び効果＞

即ち本発明は、下記式【I】



式中、Rは水素原子、1～3個のC₁～C₃の
アルキルオキシ基、フェニル基、トリハロメチ
ル基、またはハロゲン原子を表わす。

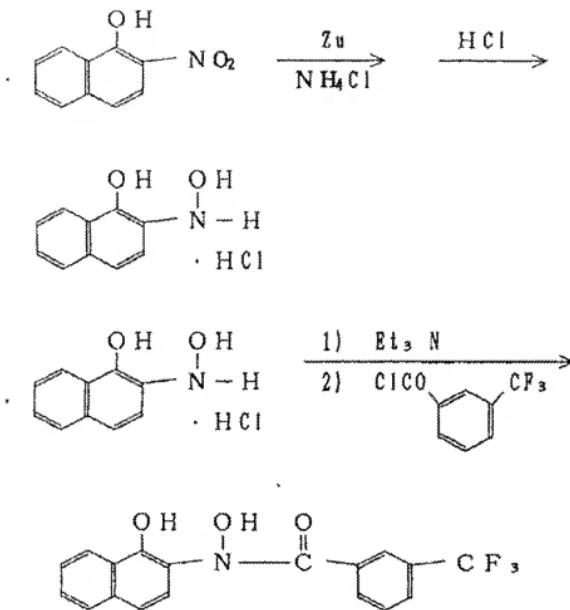
で表わされるヒドロキサム酸誘導体である。

上記式〔1〕で表わされるヒドロキサム酸誘導体において、Rが1～3個のC₁～C₃のアルキルオキシ基を表わす場合にはアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基などを挙げることができるが、好ましくはメチル基を挙げることができる。Rがフェニル基を表わす場合は、非置換のフェニル基、置換のフェニル基、好ましくは非置換のフェニル基を挙げることができる。Rがトリハロメチル基を表わす場合はトリフルオロメチル基が好ましいものとして挙げができる。

たRがハロゲン原子を表わす場合には臭素、塩素あるいはフッ素原子を挙げができるがフッ素原子が好ましい。本発明において5-リポキシゲナー-ゼおよび12-リポキシゲナー-ゼとともに開発する化合物を合目的な化合物として取り上げる場合には、Rとしては水素原子あるいはm-トリフルオロメチル基を特に好ましいものとして挙げができる。

20 本発明におけるヒドロキサム酸誘導体は本発明者が別途提案した方法（特願平1-239460号明細書）により例えチャート1に示したルートにより合成される。

7
(チャート1)



本発明のヒドロキサム酸誘導体の具体例としては、例えば以下の化合物が例示される。

- (1) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)ベンズアミド
- (2) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド
- (3) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド
- (4) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-クロロベンズアミド
- (5) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-クロロベンズアミド
- (6) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-フルオロベンズアミド
- (7) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロベンズアミド
- (8) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フェニルベンズアミド

(9) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-メトキシベンズアミド
 (10) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-メトキシベンズアミド
 (11) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3,4-ジメトキシベンズアミド
 (11) N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミド
 かくして得られた本発明におけるヒドロキサム酸誘導体は、5-リボキシゲナーゼあるいは5-リボキシゲナーゼと12-リボキシゲナーゼとともに阻害する活性を有していることが確認された。

従って本発明化合物は気管支喘息、鼻アレルギー、アレルギー性眼炎、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患や浮腫、虚血性疾患、高血圧症、虚血性脳障害等の循環器系疾患あるいは乾癬等の疾患の治療または予防、ウイルス性の疾患の治療または予防に有用である。

一方、下記式〔II〕



… [III]

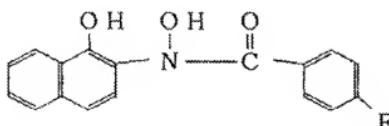
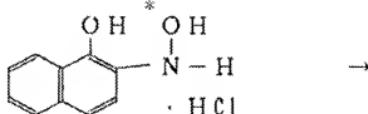
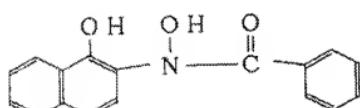
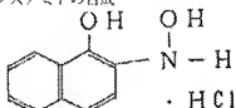
で表わされる化合物を本発明の化合物と同時に評価した結果、以下の実施例に示すように 10^3 倍で全くボキシゲナーゼ阻害活性を示さなかったことから、本発明における化合物の 10^3 倍における活性発現にはナフタレン環上の1位の水素基が必要であることを示唆するものである。

<実施例>

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明する。

実施例1

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)ベンズアミドの合成



4-フルオロベンゾイルクロリド1.27g (8.0mmol) とMgCl₂ 8.0mmol の20mL塩化メチレンを1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシアルミニウム塩酸塩2.0g (9.4mmol) とトリエチルアミン2.6mL (19mmol) のテトラヒドロフラン (30mL) と水 (6mL) の溶液に0°Cで加えた。0°Cで20分間、室温で6時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に対し、再結晶 (ベンゼン) およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酚酸エチル=6:1→4:1) に供し、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)ベンズアミド680mg (52%) を得た。

NMR (δ ppm, CDCl₃) :

- 20 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.25~8.01 (9H, s),
8.13 (1H, br, s), 8.45 (1H, m),
9.65 (1H, br, s).

実施例2

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロベンズアミドの合成

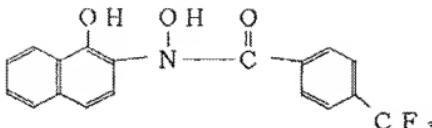
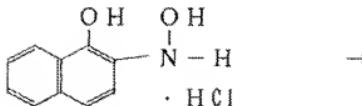
ンゼン-クロロホルムで再結晶を繰り返し、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロベンズアミド642mg (27%)を得た。

NMR (δ ppm, 重アセトン) :

- 7.0~8.2 (11H, m), 8.3 (1H, m).

実施例3

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロベンズアミド642mg (27%)を得た。



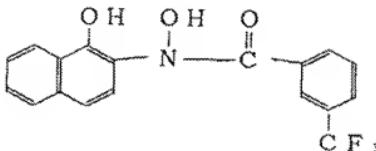
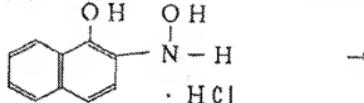
4-フルオロベンゾイルクロリド1.7g (8.0mmol)とDMSO μ & (8.0mmol)の20ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩2.0g (9.4mmol)とトリエチルアミン2.6ml (19mmol)のテトラヒドロフラン (30ml)と水 (6ml)の溶液に0°Cで加えた。0°Cで20分間、室温で7時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をベキ水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をベキ

*ベンゼン-酢酸エチルで再結晶を繰り返し、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フルオロメチルベンズアミド468mg (17%)を得た。

NMR (δ ppm, 重アセトン) :
7.0-8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 1H).

20 実施例4

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミドの合成



3-トリフルオロベンゾイルクロリド1.48g (7.1mmol)とDMSO μ & (7.1mmol)の4n塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩2.0g (9.4mmol)とトリエチルアミン2.1ml (15mmol)のテトラヒドロフラン (30ml)と水 (6ml)の溶液に0°Cで加えた。0°Cで20分間、室温で7時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。次いで得られた結晶をベンゼン-ヘキサンで再結晶を繰り返し、目的

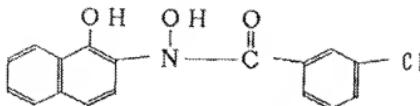
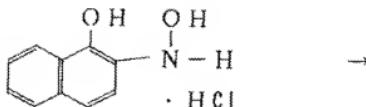
物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-フルオロメチルベンズアミド800mg (4.9%)を得た。

NMR (δ ppm, CDCl₃) :

7.15 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.2-8.0 (m, 6H),
8.0-8.3 (m, 3H), 8.45 (m, 1H),
9.28 (br, s, 1H).

実施例5

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-クロロベンズアミドの合成



3-クロロ安息香酸736mg (4.7mmol) とDMF360μℓ (4.7mmol) の20ml塩化メチレン溶液にオキザリルクロリド870μℓ (10mmol) を0℃で加え、そのまま2時間攪拌した。この混合物を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.99g (9.4mmol) とトリエチルアミン2.1ml (15mmol) のテトラヒドロフラン(30ml) と水(10ml) の溶液に0℃で加えた。0℃で20分間、室温で6時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減＊

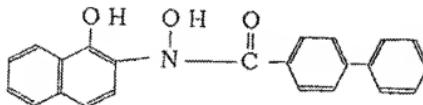
* 残り下溶媒を留去した。得られたものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-クロロベンズアミド520mg (35%)を得た。

NMR (δ ppm, CDCl₃) :

7.0-8.2 (1H,m), 8.3 (1H,m).

実施例6

20 N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フェニル-N-ベンズアミドの合成



4-ビフェニカルボニルクロリド500mg (2.31mmol) とDMSO179μℓ (2.31mmol) の25ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩977mg (4.63mmol) とトリエチルアミン1.03ml (7.4mmol) のテトラヒドロフラン(25ml) と水(5ml) の溶液に0℃で加えた。室温で2時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に対

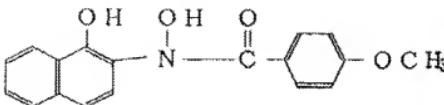
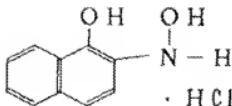
し再結晶(ベンゼン)を行い、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-フェニル-N-ベンズアミド370mg (47%)を得た。

NMR (δ ppm, DMSO- δ_6) :

7.4-8.1 (1H,m), 8.35 (1H,m).

実施例7

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-メトキシベンズアミドの合成



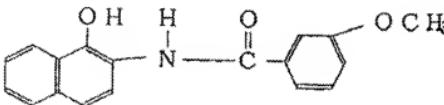
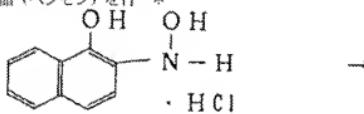
P-メトキシベンゾイルクロリド1.09g (6.3mmol)とDMF494μl (6.3mmol)の20ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.50g (7.09mmol)とトリエチルアミン3.98ml (28.6mol)のテトラヒドロフラン(30ml)と水(6ml)の溶液に0°Cで加えた。室温で12時間攪拌後反応混合物を45%塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に対し再結晶(ベンゼン)を行

*い、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3-メトキシベンズアミド1.20g (55%)を得た。

¹H NMR (δ ppm, 重アセトン)
3.95 (3H, s), 7.0-8.55 (1H, m),
10.3 (1H, s).

実施例8

20 N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-メトキシベンズアミドの合成



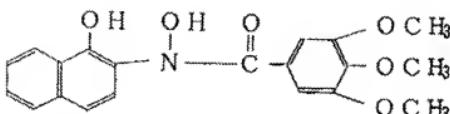
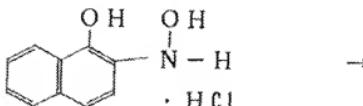
m-メトキシベンゾイルクロリド1.09g (6.3mmol)とDMF494μl (6.3mmol)の20ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.50g (7.09mmol)とトリエチルアミン3.98ml (28.6mol)のテトラヒドロフラン(30ml)と水(6ml)の溶液に0°Cで加えた。室温で12時間攪拌後反応混合物を45%塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に対し、再結

晶(ベンゼン)を行い、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-4-メトキシベンズアミド1.15g (53%)を得た。

¹H NMR (δ ppm, Acetone-d₆)
3.89 (3H, s), 7.1-8.0 (10H, m),
8.28-8.50 (1H, m), 10.1 (1H, s).

実施例9

N-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミドの合成



3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド1.47g (6.3mmol)とDHF494μℓ (6.3mmol)の20ml塩化メチレン溶液を1-ヒドロキシ-2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.50g (7.09mmol)とトリエチアルアミン2.47ml (17.7mol)のテトラヒドロフラン (30ml)と水 (6ml)の溶液に0℃で加えた。室温で12時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に対し、再結晶 (ベンゼン)を行い、目的物であるN-ヒドロキシ-N-(1-ヒドロキシ-2-ナフチル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミド1.57g (60%)を得た。

¹H NMR (δ ppm, 重アセトン)

3.83 (3H, s), 3.93 (6H, s),
7.3-7.6 (8H, m), 7.7-7.92 (1H, m),
8.3-7.48 (1H, m).

実験例10

ヒト全血でのリボキシゲナーゼ産生抑制活性の評価

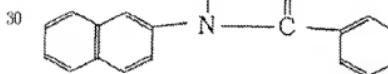
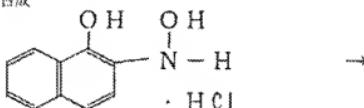
投薬していない健常人のヘパリン処理静脈血1mlに第1表中に記載の各化合物のDMSO溶液1μℓを加え (final 10⁻⁴ M)、37℃で5分間処理した後、A23187のDMSO溶液5μℓを加え (final 25 μM)、37℃で15分間処理し、氷冷した。定量用内部標準物質として15-HETE100ngのDMSO溶液10μℓを加えた後、アセトニトリル0.8mlを加え、生じた沈殿を遠心分離して除いた。上清中のLTB₄、5-HETE、12-HETEのHPLC分離・定量し、結果をLTB₄等の産生抑制率(%)として第1表に示した。

第1表

実験例番号 (化合物)	抑制率(%)		
	LTB ₄	5-HETE	12-HETE
6	15	-	-
参考例1	-28	-11	-12

参考例1

20 N-ヒドロキシ-N-(2-ナフチル)ベンズアミドの合成



ベンゾイルクロリド980mg (7.0mmol)とDHF540μℓ (7.0mmol)の30ml塩化メチレン溶液を2-ナフチルヒドロキシルアミン塩酸塩2.0g (10.3mmol)とトリエチルアミン2.6ml (19mmol)のテトラヒドロフラン (30ml)と水 (6ml)の溶液に0℃で加えた。0℃で20分間、室温で4時間攪拌後反応混合物を4N塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣からベンゼンにて再結晶を繰り返した後に目的物であるN-ヒドロキシ-N-(2-ナフチル)ベンズアミドを374mg (20%) 得た。

¹H NMR (δ ppm, CDCl₃) :

7.4-7.6 (6H, m), 7.8-7.85 (3H, m),
7.92 (2H, m), 8.0 (1H, br, s),
8.34 (1H, d, J=2.0Hz),

実験例番号 (化合物)	抑制率(%)		
	LTB ₄	5-HETE	12-HETE
1	91~100	89~100	75~88
2	87	84	-2
3	77	69	-30
4	84	75	53

(10)

特許 2 7 8 3 6 5 5

フロントページの続き

(56)参考文献 特開 平3-101650 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁸, DB名)

C07C 259/10

A61K 31/165

CA (STN)

REGISTRY (STN)